·综述与专论·

基于肠道干细胞探讨肠道神经系统调节肠道炎症的机制研究进展

陈思琪[1]，肖瑾[1]，田思雨[1]，张佳[1]，汪淑婷[1]，张馨丹[1]，朱焰[1]，陈敏[2*]

【摘要】 肠道干细胞受到肠道神经系统调控，肠道干细胞与肠道神经系统均与肠道炎症存在密切联系。相关研究表明肠道炎症中存在肠神经功能障碍，本文通过总结肠道干细胞、肠道神经系统与肠道炎症三者之间的关系，探讨肠道炎症相关的肠神经系统损伤可能是肠道功能持续改变的基础，而肠神经元等为改善肠道炎症性疾病中出现的肠神经功能障碍提供了可行靶点，以期将多种类型干细胞用于改善肠道炎症中出现的肠神经功能障碍。

【关键词】 肠道炎症；炎性肠疾病；干细胞；肠神经系统；治疗；综述

【中图分类号】 R 574 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0245

【引用本文】 陈思琪，肖瑾，田思雨，等. 基于肠道干细胞探讨肠道神经系统调节肠道炎症的机制研究进展[J]. 中国全科医学，2023.［Epub ahead of print］. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0245.［www.chinagp.net］

CHEN S Q，XIAO J，TIAN S Y，et al. Progress of research on mechanism of intestinal nervous system regulating intestinal inflammation based on intestinal stem cells［J］. Chinese General Practice，2023.［Epub ahead of print］.

Progress of Research on Mechanism of Intestinal Nervous System Regulating Intestinal Inflammation Based on Intestinal Stem Cells

CHEN Siqi[1]，*XIAO Jin*[1]，*TIAN Siyu*[1]，*ZHANG Jia*[1]，*WANG Shuting*[1]，*ZHANG Xindan*[1]，*ZHU Yan*[1]，*Chen Min*[2*]

1.*Chengdu University of Traditional Chinese Medicine*，*Chengdu* 610075，*China*

2.*Department of Anorectal*，*Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine*，*Chengdu* 610072，*China*

[*]*Corresponding author*：*CHEN Min*，*Deputy chief physician of TCM*；*E-mail*：*cm@cdutcm.edu.cn*

【Abstract】 Intestinal stem cells are regulated by the intestinal nervous system，and both of them are closely related to intestinal inflammation. Relevant studies have shown the existence of intestinal nerve dysfunction in intestinal inflammation. By summarizing the relationship among intestinal stem cells，intestinal nervous system and intestinal inflammation，this paper discusses that intestinal nervous system injury related to intestinal inflammation may be the basis for persistent alteration of intestinal function，while enteric neurons provide feasible targets for improving intestinal nerve dysfunction in inflammatory bowel diseases，so as to apply various types of stem cells to the improvement of intestinal nerve dysfunction in intestinal inflammation.

【Key words】 Intestinal inflammation；Inflammatory bowel diseases；Stem cell；Enteric nervous system；Therapy；Review

相关证据表明肠道干细胞（ISC）受到肠道神经系统（ENS）调控，可促进 ISC 分化并调节肠屏障功能。ISC 与 ENS 均与肠道炎症存在密切联系，其中 ISC 与肠道炎症关系主要包括：ISC 生态位细胞、生态位因子等通过生态位信号对炎症产生反应[1]；WAP 四二硫化物核心域蛋白 2（WFDC2）保持结肠上皮细胞紧密连接完整性，防止炎症侵袭[2]；ISC 基因组不稳定激活 ZBP1-RIP3-MLKL 通路诱导肠道炎症[3]。而炎症性肠病中的胃肠道炎症可诱发肠神经可塑性且肾素－血管紧张素系统（RAS）和肠道神经传递的相互作用可能导致结肠动力障碍。本文通过总结 ISC、ENS 与肠道炎症三者之间的关系，探讨了肠道炎症相关的肠神经系统损伤可能是肠道功能持续改变的基础，而肠神经元及肠神经胶质细胞（EGC）为肠道炎症性疾病治疗提供了可行靶点，以期为 ISC 等多种干细胞用以治疗肠道炎症中出现的肠神经功能障碍提供思路。

本文文献检索策略：以“肠道干细胞、干细胞、肠神经、肠道炎症、炎症性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病”等为中文检索词检索中国知网、维普网；以“Intestinal stem cell，Stem cell，Intestinal inflammation，Inflammatory bowel disease，Ulcerative colitis，Crohn's

基金项目：国家自然科学基金资助项目（82274529）；科研能力提升“百人计划”（20-B05）

1.610075 四川省成都市，成都中医药大学

2.610072 四川省成都市，成都中医药大学附属医院肛肠科

[*]通信作者：陈敏，副主任中医师；E-mail：cm@cdutcm.edu.cn

本文数字出版日期：2023-06-29

disease”等为英文检索词检索 PubMed，检索时间为建库至 2023 年 3 月，排除相关性低、质量不佳文献。

1 ISC 与肠道炎症

肠道的再生能力依赖于位于肠隐窝底部的少量干细胞，研究表明 ISC 具有产生肠上皮的所有分化细胞类型[4]，ISC 必须在自我更新和分化之间保持非常严格的平衡，以维持组织稳态并避免干细胞耗竭或癌细胞生长的有害影响[5]。ISC 与肠道炎症关系主要包括 3 个方面：ISC 生态位细胞、生态位因子等通过生态位信号对炎症产生反应；WFDC2 保持结肠上皮细胞紧密连接完整性，防止肠上皮屏障破坏；ISC 基因组不稳定激活 ZBP1-RIP3-MLKL 通路导致干细胞坏死，不可逆地破坏上皮屏障的稳态并促进肠道炎症（图 1）。

1.1 ISC 生态位构成及其与肠道炎症相关性 ISC 生态位可以理解为一个由肠上皮细胞（IECs）、基质细胞、免疫细胞和微生物构成的四组份系统。在肠道炎症中，ISC 周围的生态位细胞（潘氏细胞、间充质细胞等）及其分泌的生态位因子（如分泌型磷脂酶 a2 等）可以通过生态位信号（Wnt、BMP、Notch 等）促进 ISC 的再生，ISC 的生长可以对炎症细胞、炎性细胞因子和炎症信号产生反应[1]。其中潘氏细胞为 ISC 的发育提供了生态位，在炎症性肠病中有缺陷的潘氏和杯状细胞分化可能使腔内微生物侵入黏膜并引发炎症[6]。此外，IECs 中的环境传感器芳香烃受体（AHR）通路活化以保护 ISC 生态位以维持肠屏障的完整性[7]。而微生物群对上皮增殖的调节可以通过微生物代谢物来实现，这些微生物代谢物可以作为 ISC 生态位信号的信号配体，从而调节上皮增殖[8]。

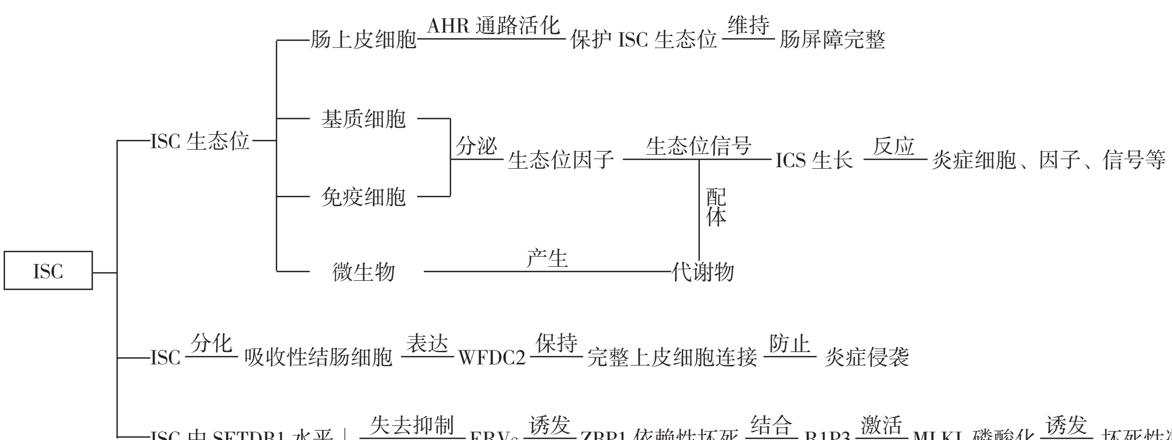
1.2 WFDC2 保持结肠上皮细胞紧密连接完整性，防止肠上皮屏障破坏 上皮屏障由具有多种功能的特化细胞组成，这些细胞从隐窝基部的 ISC 中产生。大多数上皮细胞是吸收性结肠细胞，其中散布着专门的上皮谱系，包括分泌杯状细胞和肠内分泌细胞[9]。在肠隐窝的顶部，PARIKH 等[2]发现了一个先前未知的吸收细胞 BEST4/OTOP2 细胞，其能够感知 pH 值，并且可以通过调节鸟苷酸环化酶 C（GC-C）信号通路来维持管腔内稳态，在肠道炎症和癌症中失调。还观察到杯状细位置重塑与 WFDC2 下调一致，WFDC2 是一种抗蛋白酶分子，由杯状细胞表达可抑制细菌生长。活体内，WFDC2 保持上皮细胞之间紧密连接的完整性，并防止共生细菌和黏膜炎症的侵袭。结肠上皮细胞失调，上皮屏障破坏是肠道炎症的基础。

1.3 ISC 基因组不稳定激活 ZBP1-RIP3-MLKL 通路导致干细胞坏死诱发肠道炎症 在炎症性肠病患者中，基因体不稳定、反应性内源性逆转录病毒、Z-DNA 结合蛋白 1（ZBP1）上调和凋亡均可见，而 ISC 基因组不稳定激活 ZBP1-RIP3-MLKL 通路会导致干细胞坏死，进而诱发自发性肠道炎症。实验表明，小鼠组蛋白赖氨酸甲基转移酶 1（SETDB1）水平在 ISC 中的降低会失去对内源性逆转录病毒（ERVs）的抑制，由 ERVs 产生的过度病毒模拟可诱发 ZBP1 的依赖性坏死，通过 RNA 结合蛋白免疫沉淀（RIP）同型互作基序结构域与受体相互作用蛋白激酶 -3（RIP3）结合，继而激活混合谱系激酶结构域样蛋白（MLKL）的磷酸化，使之定位至细胞膜引发细胞坏死性凋亡，不可逆地破坏上皮屏障的稳态并促进肠道炎症[3]。

综上所述，ISC 与肠道屏障稳态维持密切相关，而上皮屏障的破坏是肠道炎症的基础，且 ISC 可通过其生态位对肠道炎症产生相关反应。

2 ENS 与肠道炎症

炎症性肠病中的胃肠道炎症可诱发肠神经可塑性且 RAS 和肠道神经传递的相互作用可能导致结肠动力障碍



注：ISC= 肠道干细胞，AHR= 环境传感器芳香烃受体，WFDC2=WAP 四二硫化物核心域蛋白 2，ERVx= 内源性逆转录病毒，SETDB1= 组蛋白赖氨酸甲基转移酶，ZBPA=Z-DNA 结合蛋白 1，RIP-3= 受体相互作用蛋白激酶 3，MLKL= 混合谱系激酶结构域样蛋白。

图 1 ISC 与肠道炎症相关性

Figure 1 Correlation between ISC and intestinal inflammation

（图2）。

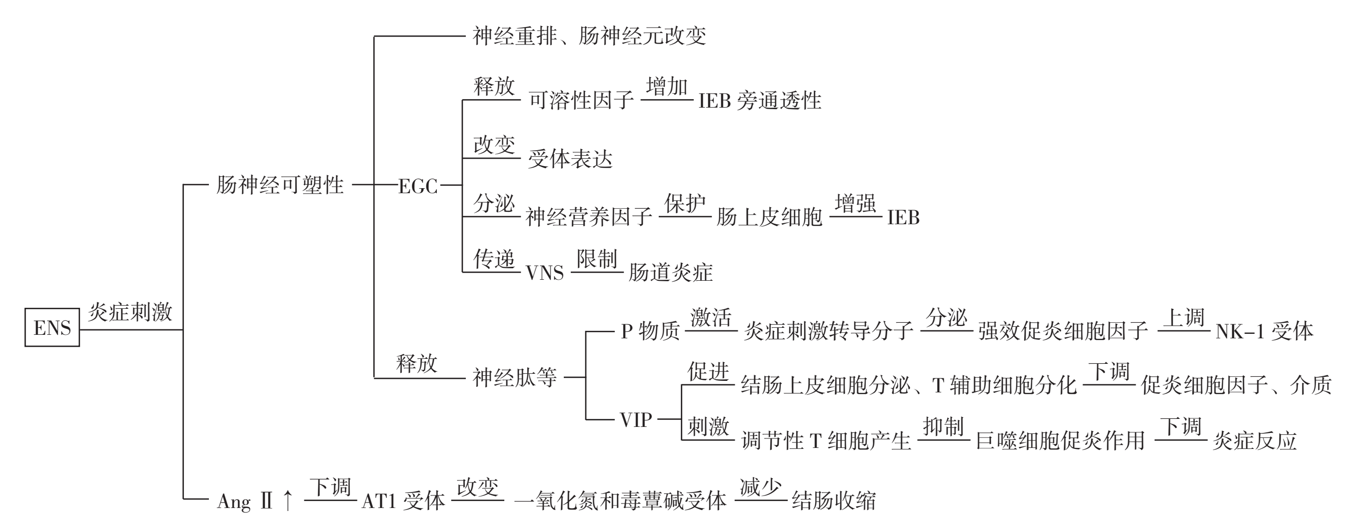
2.1 炎症诱发肠神经可塑性 肠神经可塑性包括肠神经元和EGC的广泛结构和功能变化等[10]，其中一些变化在炎症恢复后仍可持续长时间存在，炎症引起的神经可塑性极有可能导致活动和静止期炎症性肠病以及功能性胃肠疾病（如肠易激综合征）的运动障碍[11]。

2.1.1 肠道炎症中出现神经重排、肠神经元改变 对溃疡性结肠炎或克罗恩病患者的组织分析显示存在ENS异常包括神经节和神经束的肥大和增生以及神经胶质细胞的变化。在炎症性肠病患者组织标本的超微结构可见肿胀的空轴突，肿胀的线粒体以及浓缩的神经原纤维等[12]，对溃疡性结肠炎患者病变肠道观察显示肌间HuC/D（+）神经元和S100β（+）神经胶质细胞的密度降低，胶质细胞、神经元比例增加[13]。BERNARDINI等[14]在斑马鱼的远端肠道建立炎症反应，发现在急性炎症阶段时胆碱能神经元的比例在远端肠道中显著降低，全肠5-羟色胺能神经元的比例显著增加。

2.1.2 EGC是限制损伤后肠道炎症反应的关键 EGC对炎症环境的反应通常被称为肠神经胶质反应，其被认为是体内肠上皮屏障（IEB）平衡所必需的。EGC在炎症前通过产生和释放可溶性因子来诱导肠道通透性、增加IEB细胞旁通透性[15-16]；还可以分泌胶质来源的神经营养因子以保护肠上皮细胞免受细胞因子诱导的凋亡，具有IEB增强特性[17]。EGC对炎症的反应也包括受体表达的改变，包括神经生长因子受体TrkA、内皮素-1受体B、Toll样受体4、缓激肽受体1等[18-19]。此外，迷走神经刺激（VNS）已被证明可以限制损伤后的肠道炎症，完整的EGC需要传递VNS的肠道抗炎作用[20]。

2.1.3 神经肽如P物质、血管活性肠肽（VIP）等参与肠道炎症反应 ENS和免疫系统之间的相互作用在肠道炎症的病理生理学中起着重要作用，神经内分泌系统与免疫系统交流的机制是通过向终末器官受体释放细胞因子和神经肽[21]。被认为与炎症性肠病发病关系最密切的包括P物质、VIP等[22]。P物质信号可激活靶细胞中与炎症刺激相关的转导分子（MAP激酶等）并导致强效促炎细胞因子（白细胞介素1b等）的分泌[23-24]，使得肠道炎症期间神经激肽1（NK-1）受体上调[25]。NK-1受体对P物质具有最高的亲和力，并且与炎症最相关，但P物质和NK-1受体在炎症性肠病的病理生理学中的作用研究还存在矛盾之处[26]。而VIP可促进结肠上皮细胞的分泌作用，并被证明具有抗炎作用，可下调促炎细胞因子和介质如白介素6（IL-6）、肿瘤坏死因子α（TNF-α）、白介素12（IL-12）、一氧化氮和趋化因子[27-28]。研究表明，VIP利于T辅助细胞分化向"Th2"表型发展，还能刺激调节性T细胞的产生，抑制巨噬细胞的促炎作用，有助于炎症的下调[29]。虽然大量证据表明VIP参与了炎症性肠病的病理生理学，但是也有关于人炎症肠道活组织检查中VIP表达的矛盾结果报道[30]。

2.2 RAS和肠道神经传递的相互作用可能导致炎症性肠病结肠动力障碍 RAS参与了炎症反应，包括胃肠道炎症[31-32]。研究发现活动性克罗恩病患者在肠黏膜中的血管紧张素Ⅱ（AngⅡ）水平高于健康对照组或溃疡性结肠炎患者[33]，而在葡聚糖硫酸钠诱导的大鼠结肠炎中发现肠神经元参与AngⅡ介导的结肠收缩[34]，且AngⅡ不仅直接作用于平滑肌，而且间接地干扰由AT1/AT2受体活化介导的肌间神经调节。肾素-血管紧



注：ENS=肠神经系统，EGC=肠神经胶质细胞，IEB=肠上皮屏障，VNS=迷走神经刺激，NK-1=神经激肽1，VIP=血管活性肠肽，AngⅡ=血管紧张素Ⅱ，AT1受体=血管紧张素Ⅱ受体。

图2 ENS与肠道炎症相关性

Figure 2 Correlation between ENS and intestinal inflammation

张素系统和肠道神经传递的相互作用可能导致炎症性肠病结肠动力障碍，在由三硝基苯磺酸（TNBS）引起的轻度 / 中度实验性结肠炎大鼠中，Ang Ⅱ诱导的结肠收缩减少可能是由于 AT1 受体的下调以及一氧化氮和毒蕈碱受体在神经元和非神经元细胞（如 Cajal 间质细胞和 EGC）之间错综复杂的网络通讯中的改变[35]。

综上可以推测，肠道炎症相关的肠神经系统损伤可能是肠道功能持续改变的基础。

3 ENS 对 ISC 具有调控作用，NAchR 和 Wnt 信号协调维持上皮稳态

ENS 对 ISC 具有调控作用，在 ISC 分化以及维持肠上皮屏障中起重要作用。ISC 上存在 M3 和 M5 毒蕈碱受体，由胆碱能神经控制，而胆碱能神经又受到黏膜传入神经元释放乙酰胆碱、P 物质和降钙素基因相关肽（CGRP）的影响，为 ISC 活体内的神经控制提供了证据[36]。BAGHDADI 等[37]研究发现胶质纤维酸性蛋白（GFAP）+ 特异性神经胶质细胞亚群在体内平衡过程中调节干细胞的维持和自我更新，EGCs 与间充质细胞的联合培养显著改善了 ISC 功能，表明两个群体协同调节 ISC 行为。此外，微生物丛、肠神经细胞、肠免疫细胞和 ISC 之间具有复杂联系，有研究证实 ISC 是由微生物丛和肠隐窝壁龛内肠 5- 羟色胺能神经元调节[38]。

肠道中 NAchR 和 Wnt 信号协调活动的机制为上皮内稳态提供了新的见解，并可能与炎症性肠病特别相关。有研究表明非神经元乙酰胆碱能促进隐窝绒毛类器官的生长和分化，而 NAChR 和 Wnt 信号的协调活动维持了 Lgr5 阳性的干细胞活性和平衡的分化[39]。在潘氏细胞中，炎症引起的干细胞因子分泌通过 c-Kit 受体和一系列下游事件触发信号，最终抑制糖原合成酶激酶 3β 并激活 Wnt 信号[36]。

综上所述，ISC 受到 ENS 调控，且可能通过 NAChR 和 Wnt 信号维持上皮稳态。

4 干细胞、ENS 与肠道炎症治疗

肠道生态位周围细胞包括肠神经元和 EGC，可能是肠道炎症性疾病治疗可行靶点，而干细胞衍生 ENS 可用于治疗多种肠道神经疾病，研究表明干细胞通过归巢于炎症区域表现出神经保护、抗炎和免疫调节作用。

4.1 肠神经元、EGC 为肠道炎症性疾病治疗提供可行靶点

在肠道受损后 EGC 引起神经胶质生成，从而替换丢失或受伤的 EGC 来应对损伤，以快速恢复肠道屏障功能以限制持续的肠道炎症[40]。EGCs 可为结肠炎引起的肠道修复提供关键的 WNT 生态位信号，通过遗传消除 GFAP+EGCs 并抑制其在急性和慢性小鼠结肠炎模型中分泌干细胞生态位信号，EGC 反应状态是干细胞的肠上皮再生反应和黏膜愈合所需的[41]。肠道生态位周围细胞包括肠神经元和 EGC，可为干细胞细胞分化和 ZO 蛋白的表达提供信号，可能通过调节屏障功能或免疫反应为肠道炎症性疾病的治疗提供靶点[42-43]。

4.2 干细胞衍生 ENS 可用于治疗肠道相关疾病

由干细胞衍生形成的 ENS 神经球或各种 ENS 组分被用于治疗多种肠道神经疾病（如先天性巨结肠病等）[44]。多种类型的干细胞，包括肠道神经系统干细胞、胚胎干细胞衍生的神经前体、诱导多能干细胞等均能够转化为神经和神经胶质谱系[45-46]。HOTTA 等[47]实验证实肠神经干细胞可以从具有先天性巨结肠病的小鼠结肠神经节中分离，并且具有在离体和移植后产生神经元和神经胶质的能力，可形成肠神经元网络。移植自体患者来源的肠神经干细胞消除了其他细胞来源引起的免疫和伦理问题，挖掘了使用自体来源干细胞治疗先天性巨结肠病和其他肠神经病变的潜力。CHANG 等[48]将分化的肠道神经冠细胞（ENCC）引入发育人肠类器官衍生的组织工程小肠植入物，导致增殖性迁移性神经元和神经胶质细胞（包括多种神经元亚型），并在收缩性测定中显示功能。此外，骨髓间充质干细胞也在肠道培养基诱导下能够分化为肠神经元细胞并表达肠神经标志物，为基因治疗肠神经系统相关疾病提供了实验基础[49]，预处理同种异体骨髓间充质干细胞在治疗肠神经疾病方面可能具有治疗价值[50]。

4.3 干细胞通过归巢于炎症区域并表现出神经保护、抗炎和免疫调节

近年来关于间充质干细胞治疗炎症性肠病的研究较多，但对针对其治疗肠道炎症引起的肠神经功能障碍的研究相对较少。ROBINSON 等[51]实验表明间充质干细胞通过归巢于炎症区域可表现出神经保护、抗炎和免疫调节特性，为减轻神经退行性疾病提供了治疗益处，可有效减轻炎症引起的结肠运动障碍，防止炎症对 ENS 的损害，并减轻由 TNBS 诱导的结肠炎引起的肠道功能不良。STAVELY 等[52]研究则发现在 TNBS 诱导的结肠炎活体内模型中，骨髓间充质干细胞比脂肪组织间充质干细胞在减轻体质量、结肠组织损伤、白细胞浸润黏膜和奥氏神经丛方面相对更有效。两种来源的间充质干细胞在肠神经元丢失和神经元亚群的神经化学改善改变方面具有同样的神经保护作用，两种来源的间充质干细胞均分泌转化生长因子 β1 从而在体外发挥神经保护作用，但其体外特征不能外推到治疗效能。

综上所述，肠道炎症相关的肠神经系统损伤可能是肠道功能持续改变的基础，而多种类型干细胞衍生 ENS 有望用以治疗肠道炎症中出现的肠神经功能障碍。

5 结语

虽然相关证据表明 ISC 受到 ENS 调控，但其具体信号通路调控的分子机制还有待后续进一步研究。ISC 与 ENS 均与肠道炎症存在密切联系，但二者在肠道炎症发病过程中相互之间的调控机制尚且不清。炎症性肠

病患者的症状与 ENS 的不良影响有关，与肠道炎症相关的 ENS 损伤可能是肠道功能持续改变的基础，对肠神经元的保护可以降低炎症的严重程度[53-54]，故肠神经元是新疗法的可行靶点。由干细胞衍生的 ENS 可用于治疗多种肠道神经疾病，并通过归巢于炎症区域表现出神经保护、抗炎和免疫调节作用。

目前虽有将 ISC 移植到对服用生物制剂无效的患者炎症肠黏膜以重建上皮屏障的报道[55]，但尚无将 ISC 用于治疗肠道炎症引起的肠神经功能障碍的研究报道，因此 ISC 移植以治疗肠道炎症引起的肠神经功能障碍或许是将来的研究方向，且肠神经干细胞等多种干细胞在未来有望用于治疗肠道炎症以改善肠道炎症中出现的肠神经功能障碍，其中干细胞类型、剂量、给药方式、干预时间等均为临床试验需要进一步研究的内容，同时研究者还应思考如何解决干细胞疗法治疗肠道炎症中的肠神经功能障碍中可能出现的免疫、伦理、安全性问题。

作者贡献：陈思琪、肖瑾、陈敏提出文章写作思路；田思雨、张佳、汪淑婷进行文献 / 资料检索、收集及撰写中英文摘要；张馨丹、朱焰进行文献 / 资料整理；陈思琪撰写论文主体；陈敏负责论文修订、文章的质量控制及审校、对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] SCHEWE M，FRANKEN P F，SACCHETTI A，et al. Secreted phospholipases A2 are intestinal stem cell niche factors with distinct roles in homeostasis，inflammation，and cancer [J]. Cell Stem Cell，2016，19（1）：38-51. DOI：10.1016/j.stem.2016.05.023.

[2] PARIKH K，ANTANAVICIUTE A，FAWKNER-CORBETT D，et al. Colonic epithelial cell diversity in health and inflammatory bowel disease [J]. Nature，2019，567（7746）：49-55. DOI：10.1038/s41586-019-0992-y.

[3] WANG R C，LI H D，WU J F，et al. Gut stem cell necroptosis by genome instability triggers bowel inflammation [J]. Nature，2020，580（7803）：386-390. DOI：10.1038/s41586-020-2127-x.

[4] TAKEDA N，JAIN R，LEBOEUF M R，et al. Interconversion between intestinal stem cell populations in distinct niches [J]. Science，2011，334（6061）：1420-1424. DOI：10.1126/science.1213214.

[5] ALONSO S，YILMAZÖ H. Nutritional regulation of intestinal stem cells [J]. Annu Rev Nutr，2018，38：273-301. DOI：10.1146/annurev-nutr-082117-051644.

[6] GERSEMANN M，STANGE E F，WEHKAMP J. From intestinal stem cells to inflammatory bowel diseases [J]. World J Gastroenterol，2011，17（27）：3198-3203. DOI：10.3748/wjg.v17.i27.3198.

[7] METIDJI A，OMENETTI S，CROTTA S，et al. The environmental sensor AHR protects from inflammatory damage by maintaining intestinal stem cell homeostasis and barrier integrity [J]. Immunity，2019，50（6）：1542. DOI：10.1016/j.immuni.2019.05.024.

[8] CHEN Y，YE Z H，SEIDLER U，et al. Microenvironmental regulation of intestinal stem cells in the inflamed intestine [J]. Life Sci，2021，273：119298. DOI：10.1016/j.lfs.2021.119298.

[9] PETERSON L W，ARTIS D. Intestinal epithelial cells：regulators of barrier function and immune homeostasis [J]. Nat Rev Immunol，2014，14（3）：141-153. DOI：10.1038/nri3608.

[10] VASINA V，BARBARA G，TALAMONTI L，et al. Enteric neuroplasticity evoked by inflammation [J]. Auton Neurosci，2006，126/127：264-272. DOI：10.1016/j.autneu.2006.02.025.

[11] MAWE G M. Colitis-induced neuroplasticity disrupts motility in the inflamed and post-inflamed colon[J]. J Clin Invest，2015，125(3)：949-955. DOI：10.1172/JCI76306.

[12] DVORAK A M，ONDERDONK A B，MCLEOD R S，et al. Axonal necrosis of enteric autonomic nerves in continent ileal pouches. Possible implications for pathogenesis of Crohn's disease [J]. Ann Surg，1993，217（3）：260-271. DOI：10.1097/00000658-199303000-00008.

[13] UYTTEBROEK L，PYPE C，HUBENS G，et al. Effect of TNBS-induced colitis on enteric neuronal subpopulations in adult zebrafish [J]. Eur J Histochem，2020，64（3）：3161. DOI：10.4081/ejh.2020.3161.

[14] BERNARDINI N，SEGNANI C，IPPOLITO C，et al. Immunohistochemical analysis of myenteric Ganglia and interstitial cells of Cajal in ulcerative colitis[J]. J Cell Mol Med，2012，16(2)：318-327. DOI：10.1111/j.1582-4934.2011.01298.x.

[15] COSTANTINI T W，BANSAL V，KRZYZANIAK M，et al. Vagal nerve stimulation protects against burn-induced intestinal injury through activation of enteric glia cells [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol，2010，299（6）：G1308-1318. DOI：10.1152/ajpgi.00156.2010.

[16] VAN LANDEGHEM L，CHEVALIER J，MAHÉ M M，et al. Enteric glia promote intestinal mucosal healing via activation of focal adhesion kinase and release of proEGF [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol，2011，300（6）：G976-987. DOI：10.1152/ajpgi.00427.2010.

[17] STEINKAMP M，GEERLING I，SEUFFERLEIN T，et al. Glial-derived neurotrophic factor regulates apoptosis in colonic epithelial cells [J]. Gastroenterology，2003，124（7）：1748-1757. DOI：10.1016/s0016-5085（03）00404-9.

[18] VON BOYEN G B，STEINKAMP M，REINSHAGEN M，et al. Nerve growth factor secretion in cultured enteric glia cells is modulated by proinflammatory cytokines [J]. J Neuroendocrinol，2006，18（11）：820-825. DOI：10.1111/j.1365-2826.2006.01478.x.

[19] VON BOYEN GEORG B T，NADINE D，CHRISTOPH H，et al. The endothelin axis influences enteric glia cell functions [J]. Med Sci Monit，2010，16（6）：BR161-167.

[20] LANGNESS S，KOJIMA M，COIMBRA R，et al. Enteric glia cells are critical to limiting the intestinal inflammatory response after injury[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol，2017，312(3)：G274-282. DOI：10.1152/ajpgi.00371.2016.

[21] SURRENTI C，RENZI D，GARCEA M R，et al. Colonic vasoactive intestinal polypeptide in ulcerative colitis [J]. J Physiol

Paris, 1993, 87 (5): 307-311. DOI: 10.1016/0928-4257 (93) 90037-T.

[22] GROSS K J, POTHOULAKIS C. Role of neuropeptides in inflammatory bowel disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2007, 13(7): 918-932. DOI: 10.1002/ibd.20129.

[23] GONZALEZ-REY E, FERNANDEZ-MARTIN A, CHORNY A, et al. Therapeutic effect of urocortin and adrenomedullin in a murine model of Crohn's disease [J]. Gut, 2006, 55 (6): 824-832. DOI: 10.1136/gut.2005.084525.

[24] KOKKOTOU E, TORRES D, MOSS A C, et al. Corticotropin-releasing hormone receptor 2-deficient mice have reduced intestinal inflammatory responses [J]. J Immunol, 2006, 177 (5): 3355-3361. DOI: 10.4049/jimmunol.177.5.3355.

[25] FIOCCHI C. Inflammatory bowel disease pathogenesis: therapeutic implications [J]. Chin J Dig Dis, 2005, 6 (1): 6-9. DOI: 10.1111/j.1443-9573.2005.00191.x.

[26] EYSSELEIN V E, NAST C C. Neuropeptides and inflammatory bowel disease [J]. Z Gastroenterol Verh, 1991, 26: 253-257.

[27] DELGADO M, LECETA J, GANEA D. Vasoactive intestinal peptide and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide inhibit the production of inflammatory mediators by activated microglia [J]. J Leukoc Biol, 2003, 73 (1): 155-164. DOI: 10.1189/jlb.0702372.

[28] LECETA J, GOMARIZ R P, MARTINEZ C, et al. Receptors and transcriptional factors involved in the anti-inflammatory activity of VIP and PACAP [J]. Ann N Y Acad Sci, 2000, 921: 92-102. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06954.x.

[29] DELGADO M, GANEA D. Cutting edge: is vasoactive intestinal peptide a type 2 cytokine? [J]. J Immunol, 2001, 166 (5): 2907-2912. DOI: 10.4049/jimmunol.166.5.2907.

[30] CHANDRASEKHARAN B, NEZAMI B G, SRINIVASAN S. Emerging neuropeptide targets in inflammation: NPY and VIP[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2013, 304(11): G949-957. DOI: 10.1152/ajpgi.00493.2012.

[31] CAPETTINI L S, MONTECUCCO F, MACH F, et al. Role of renin-angiotensin system in inflammation, immunity and aging [J]. Curr Pharm Des, 2012, 18 (7): 963-970. DOI: 10.2174/138161212799436593.

[32] SHI Y Y, LIU T J, HE L, et al. Activation of the renin-angiotensin system promotes colitis development [J]. Sci Rep, 2016, 6: 27552. DOI: 10.1038/srep27552.

[33] GARG M, ANGUS P W, BURRELL L M, et al. Review article: the pathophysiological roles of the renin-angiotensin system in the gastrointestinal tract[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2012, 35(4): 414-428. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04971.x.

[34] ZIZZO M G, AUTERI M, AMATO A, et al. Angiotensin II type II receptors and colonic dysmotility in 2,4-dinitrofluorobenzenesulfonic acid-induced colitis in rats [J]. Neurogastroenterol Motil, 2017, 29 (6): 10.1111/nmo.13019. DOI: 10.1111/nmo.13019.

[35] FERREIRA-DUARTE M, RODRIGUES-PINTO T, SOUSA T, et al. Interaction between the renin-angiotensin system and enteric neurotransmission contributes to colonic dysmotility in the TNBS-induced model of colitis [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (9): 4836. DOI: 10.3390/ijms22094836.

[36] LUNDGREN O, JODAL M, JANSSON M, et al. Intestinal epithelial stem/progenitor cells are controlled by mucosal afferent nerves [J]. PLoS One, 2011, 6 (2): e16295. DOI: 10.1371/journal.pone.0016295.

[37] BAGHDADI M B, AYYAZ A, COQUENLORGE S, et al. Enteric glial cell heterogeneity regulates intestinal stem cell niches [J]. Cell Stem Cell, 2022, 29 (1): 86-100.e6. DOI: 10.1016/j.stem.2021.10.004

[38] TAKAHASHI T, SHIRAISHI A, MURATA J. The coordinated activities of nAChR and Wnt signaling regulate intestinal stem cell function in mice [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19 (3): 738. DOI: 10.3390/ijms19030738.

[39] BOROVIKOVA L V, IVANOVA S, ZHANG M, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin [J]. Nature, 2000, 405 (6785): 458-462. DOI: 10.1038/35013070.

[40] ZHU P P, LU T K, WU J Y, et al. Gut microbiota drives macrophage-dependent self-renewal of intestinal stem cells via niche enteric serotonergic neurons [J]. Cell Res, 2022, 32 (6): 555-569. DOI: 10.1038/s41422-022-00645-7.

[41] SAVIDGE T C, NEWMAN P, POTHOULAKIS C, et al. Enteric glia regulate intestinal barrier function and inflammation via release of S-nitrosoglutathione [J]. Gastroenterology, 2007, 132 (4): 1344-1358. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.01.051.

[42] CABARROCAS J, SAVIDGE T C, LIBLAU R S. Role of enteric glial cells in inflammatory bowel disease[J]. Glia, 2003, 41(1): 81-93. DOI: 10.1002/glia.10169.

[43] SCHMITT M, SCHEWE M, SACCHETTI A, et al. Paneth cells respond to inflammation and contribute to tissue regeneration by acquiring stem-like features through SCF/c-kit signaling [J]. Cell Rep, 2018, 24 (9): 2312-2328.e7. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.07.085.

[44] KAWAGUCHI J, NICHOLS J, GIERL M S, et al. Isolation and propagation of enteric neural crest progenitor cells from mouse embryonic stem cells and embryos [J]. Development, 2010, 137 (5): 693-704. DOI: 10.1242/dev.046896.

[45] METZGER M, CALDWELL C, BARLOW A J, et al. Enteric nervous system stem cells derived from human gut mucosa for the treatment of aganglionic gut disorders [J]. Gastroenterology, 2009, 136 (7): 2214-2225.e1-3. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.02.048.

[46] LINDLEY R M, HAWCUTT D B, CONNELL M G, et al. Human and mouse enteric nervous system neurosphere transplants regulate the function of aganglionic embryonic distal colon [J]. Gastroenterology, 2008, 135 (1): 205-216.e6. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.035.

[47] HOTTA R, CHENG L S, GRAHAM H K, et al. Isogenic enteric neural progenitor cells can replace missing neurons and glia in mice with Hirschsprung disease [J]. Neurogastroenterol Motil, 2016, 28 (4): 498-512. DOI: 10.1111/nmo.12744.

[48] CHANG D F, ZUBER S M, GILLIAM E A, et al. Induced pluripotent stem cell-derived enteric neural crest cells

repopulate human aganglionic tissue-engineered intestine to form key components of the enteric nervous system [J]. J Tissue Eng, 2020, 11: 2041731420905701. DOI: 10.1177/2041731420905701.

[49] GAO H Y, WEI M F, WANG Y, et al. Differentiation of GDNF and NT-3 dual gene-modified rat bone marrow mesenchymal stem cells into enteric neuron-like cells [J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2012, 32 (1): 87-91. DOI: 10.1007/s11596-012-0015-9.

[50] LIN R, DING Z, MA H, et al. In vitro conditioned bone marrow-derived mesenchymal stem cells promote de novo functional enteric nerve regeneration, but not through direct-transdifferentiation [J]. Stem Cells, 2015, 33 (12): 3545-3557. DOI: 10.1002/stem.2197.

[51] ROBINSON A M, SAKKAL S, PARK A, et al. Mesenchymal stem cells and conditioned medium avert enteric neuropathy and colon dysfunction in guinea pig TNBS-induced colitis [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2014, 307 (11): G1115-1129. DOI: 10.1152/ajpgi.00174.2014.

[52] STAVELY R, ROBINSON A M, MILLER S, et al. Allogeneic guinea pig mesenchymal stem cells ameliorate neurological changes in experimental colitis [J]. Stem Cell Res Ther, 2015, 6: 263. DOI: 10.1186/s13287-015-0254-3.

[53] BOYER L, GHOREISHI M, TEMPLEMAN V, et al. Myenteric plexus injury and apoptosis in experimental colitis [J]. Auton Neurosci, 2005, 117 (1): 41-53. DOI: 10.1016/j.autneu.2004.10.006.

[54] FURNESS J B. The enteric nervous system and neurogastroenterology [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2012, 9 (5): 286-294. DOI: 10.1038/nrgastro.2012.32.

[55] HOU Q H, HUANG J X, AYANSOLA H, et al. Intestinal stem cells and immune cell relationships: potential therapeutic targets for inflammatory bowel diseases [J]. Front Immunol, 2020, 11: 623691. DOI: 10.3389/fimmu.2020.623691.

（收稿日期：2023-04-07；修回日期：2023-06-10）

（本文编辑：贾萌萌）